

**Propranolol zur Behandlung  
der sekundären  
Wehenschwäche und als  
Antidot für  
Betamimetika**

Walter Weber

Disbui. München

1988



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554824\\_0075](https://archive.org/details/IA41554824_0075)

Aus der Frauenklinik des Lehrkrankenhauses

Straubing

Vorstand Prof. Dr. V. Zahn

Propranolol zur Behandlung der sekundären  
Wehenschwäche und als Antidot für Betamimetika

Dissertation

zum Erwerb des Doktorengrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Weber

aus

Untergriesbach

Jahr

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof.: Dr.: V.: Zahn.....  
.....

Mitberichterstatter: Prof.: Dr.: H.: Hepp.....  
.....

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: .....

Dekan: Prof.: Dr.: W.: Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.1988.....

# I N H A L T S Ü B E R S I C H T

|                                                        | Seite |
|--------------------------------------------------------|-------|
| <u>I. EINLEITUNG</u>                                   | 1     |
| <u>II. THEORETISCHE Grundlagen</u>                     | 2     |
| 1. Historischer Rückblick                              | 2     |
| 2. Zum Verständnis der $\beta$ -Blockade               | 4     |
| 3. Typologie der Beta-Blocker                          | 7     |
| 4. Pharmakologie von Propranolol                       | 11    |
| 4.1. Chemie                                            | 11    |
| 4.2. Toxikologie                                       | 12    |
| 4.3. Resorption                                        | 12    |
| 4.4. Metabolismus                                      | 13    |
| 4.5. Verteilung, Bioverfügbarkeit und<br>Halbwertszeit | 13    |
| 5. Pharmakodynamisch wichtige Wirkungen                | 15    |
| 5.1. Lipolyse                                          | 15    |
| 5.2. Glykogenolyse                                     | 17    |
| 5.3. Kalium                                            | 19    |
| 5.4. Plättchenaggregation                              | 20    |
| 5.5. Hämodynamik                                       | 21    |
| 6. Klinische Wirkung                                   | 23    |
| 6.1. Hypertonie                                        | 23    |
| 6.2. Kardiale Anwendungsgebiete                        | 24    |
| 6.3. Neurologisch-psychiatrische<br>Anwendungsgebiete  | 27    |
| 7. Nebenwirkungen                                      | 29    |
| 8. Sekundäre Wehenschwäche                             | 32    |
| 9. Notfalltokolyse                                     | 35    |
| 10. Beta-Blockade und Tokolyse                         | 38    |

|                                                                          | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| <u>III. EIGENE KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN</u>                              | 42    |
| 1. Methodik                                                              | 42    |
| 1.1. Propranolol bei sekundärer Wehenschwäche                            | 42    |
| 1.1.1. Patientengut                                                      | 42    |
| 1.1.2. Untersuchungsmethode                                              | 42    |
| 1.2. Propranolol als Antidot von Beta-Sympathikomimetika                 | 43    |
| 1.2.1. Patientengut                                                      | 43    |
| 1.2.2. Untersuchungsmethode                                              | 44    |
| 2. Ergebnisse der Untersuchungen bei sekundärer Wehenschwäche            | 45    |
| 2.1. Die Wirkung von Propranolol                                         | 45    |
| 2.1.1. Eintritt der Wirkung                                              | 45    |
| 2.1.2. Intensität der Wirkung                                            | 47    |
| 2.1.3. Dauer der Wirkung                                                 | 47    |
| 2.2. Befunde bei Feten und Neugeborenen                                  | 47    |
| 2.3. Befunde der Mutter                                                  | 48    |
| 3. Ergebnisse der Untersuchungen als Antidot bei Beta-Sympathikomimetika | 48    |
| 3.1. Wirkung von Propranolol                                             | 48    |
| 3.1.1. Eintritt der Wirkung                                              | 48    |
| 3.2. Mütterliche Wirkungen                                               | 50    |
| 3.3. Befunde bei Feten und Neugeborenen                                  | 50    |
| <u>IV. DISKUSSION</u>                                                    | 50    |
| <u>V. ZUSAMMENFASSUNG</u>                                                | 55    |
| <u>VI. LITERATURÜBERSICHT</u>                                            | 57    |

## I. Einleitung

Die sekundäre Wehenschwäche ist häufig die Ursache für eine protrahierte Geburt. Ursache ist die Besetzung der Uterusrezeptoren mit Adrenalin bedingt durch die Streßsituation unter der Geburt. Die Gabe von Wehenmitteln wie Oxytocin und Prostaglandin zeigt oft nicht den gewünschten Erfolg. Physiologisch wäre der Streßabbau, der unter der Geburt nicht so schnell erreichbar ist, sinnvoll und pharmakologisch die Gabe eines Antidot im Sinne eines Beta-Blockers.

Aber auch die sehr verbreitete Anwendung von Betamimetika zur Behandlung des partus praematurus imminens und zur Notfalltokolyse unter der Geburt kann ursächlich für eine sekundäre Wehenschwäche sein. Bisher gibt es in der Literatur keinen Hinweis für den Einsatz von Beta-Blockern zur Therapie der Wehenschwäche.

In der vorliegenden Arbeit soll der Beta-Blocker Propranolol hinsichtlich seiner wehenfördernden Wirkung und seiner Nebenwirkungen sub partu untersucht werden.

## II. Theoretische Grundlagen

### 1. Historischer Rückblick

Die Grundlagen für eine systematische Entwicklung der Beta-Rezeptorenblocker wurde bereits zu der Zeit gelegt, als man sich mit ersten Theorien über die pharmakologische Bedeutung von Rezeptoren befaßte. klinische Bedeutung haben die Beta-Rezeptorenblocker erst in den 60er Jahren gewonnen. Bereits 1962 wurde Propranolol entwickelt, das bis heute als Prototyp der Beta-Rezeptorenblocker gilt. Die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten, wie z.B. bei Angina pectoris und Hypertonie, die gute Verträglichkeit und die umfangreichen Erfahrungen haben Propranolol zur am weitesten verbreiteten Substanz unter den Beta-Blockern gemacht.

Schon um die Jahrhundertwende entdeckte man die Differenzierung des autonomen Nervensystems in eine sympathische und in eine parasympathische Komponente. Die ersten Diskussionen um das Rezeptorprinzip fanden statt. 1948 gelang es AHLQUIST (1) mit einer experimentellen Studie das heute noch gültige Konzept der Alpha- und Beta-Rezeptoren zu formulieren. Danach werden

die adrenergen Impulse über zwei verschiedene Rezeptortypen, nämlich Alpha- und Beta-Rezeptoren, vermittelt, wobei Adrenalin und Noradrenalin als körpereigene Stimulatoren erkannt werden. Dieses Konzept wurde 1967 von LANDS et al (41) aufgrund pharmakodynamischer Untersuchungen weiter differenziert und die Beta-Rezeptoren wurden in  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren unterteilt.  $\beta_1$ -Rezeptoren sind vorwiegend am Herzen lokalisiert,  $\beta_2$ -Rezeptoren hingegen mehr in der Uterusmuskulatur, in den peripheren Gefäßen und im Bronchialtrakt.

Die Charakterisierung und Typisierung der Beta-Rezeptoren erfolgte bisher vorwiegend mit pharmakologischen Methoden, während man sich neuerdings zunehmend um die chemische Charakterisierung bemüht.

## 2. Zum Verständnis der $\beta$ -Blockade

Beta-Rezeptorenblocker hemmen kompetitiv und reversibel katecholaminbedingte Stimulationen, die sowohl über periphere Nervenendigungen als auch auf humoralem Weg erfolgen können. Direkter Angriffspunkt sind dabei die sogenannten Beta-Rezeptoren. Sie sind Teil des vegetativen oder autonomen Nervensystems. Dieses reguliert Aktionen von Organsystemen wie etwa Uterus und Herz. Über afferente Fasern werden dabei Informationen der Organe an das zentrale Nervensystem vermittelt. Das autonome Nervensystem besteht aus dem sympathischen und dem parasympathischen Anteil, die einen Großteil der inneren Organe antagonistisch in ihrer Funktion beeinflussen. Die Erregungsübertragung erfolgt an den Nervenendigungen, aus deren Vesikeln durch Aktionspotentiale Überträgerstoffe freigesetzt werden. Vereinfacht kann gesagt werden, daß diese Übertragung beim Parasympathicus durch Acetylcholin und beim Sympathicus durch Noradrenalin geschieht. Das so freigesetzte Noradrenalin verbindet sich mit einem adrenergen Rezeptor und löst eine weitere Reaktionskette aus.

Allein der Sympathicus kann auch auf humoralem Wege die Erfolgsorgane erreichen. Dazu wird im

Nebennierenmark synthetisiertes und gespeichertes Adrenalin und Noradrenalin im Verhältnis 4:1 unter besonderen Bedingungen, wie z.B. Streß in die Blutbahn, abgegeben.

Allgemein kann man Rezeptoren als spezifische Bindungsstellen für chemisch-definierte Substanzen bezeichnen, die bei Besetzung mit diesen Substanzen den Funktionszustand im molekularen Bereich so verändern, daß ein meßbarer makroskopischer Effekt registriert werden kann (BERTRAM) (1979) (7). Um Rezeptoren von anderen Bindungsstellen zu unterscheiden, sollten bestimmte definierte Voraussetzungen erfüllt sein, die speziell für die Beta-Rezeptoren lauten:

- Hohe Affinität des Wirkstoffs zum Rezeptor
- Hohe Spezifität der Bindung
- Sättigungskinetik durch die begrenzte Anzahl der Rezeptoren
- Reversibilität der Bindung

Obwohl der Beta-Rezeptor bisher mikroskopisch-histologisch nicht beobachtbar ist, kann man aufgrund von Untersuchungen zur Wirkungsweise sagen, daß es sich um makromolekulare Proteine handelt, die entweder an der Oberfläche der

Zellmembran lokalisiert sind oder als ein integraler Bestandteil davon anzusehen sind.

Nach ORTMANN (1977) (48) wird der  $\beta$ -adrenerge Effekt durch Stimulierung des membrangebundenen Enzyms Adenylatzyklase vermittelt. Diese wandelt Adenosintriphosphat (ATP) in cyclisches 3', 5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) um, das dann durch Aktivierung oder Inaktivierung bestimmter Enzyme im Zellinneren die spezifische Antwort auslöst. Beta-Rezeptorenblocker wurden mittlerweile in verschiedenen Geweben beim Menschen nachgewiesen. Die Anzahl der Rezeptoren schwankt je nach Gewebe in verschiedenen Untersuchungen zwischen 100 und 80.000. Entgegen früheren Ansichten weiß man heute, daß die Rezeptoren hinsichtlich ihrer Zahl durchaus Veränderungen unterworfen sind.

### 3. Typologie der Beta-Blocker

Über die Beta-Rezeptoren werden spezifische Wirkungen über die körpereigenen Substanzen Adrenalin und Noradrenalin ausgelöst. Beta-Rezeptorenblocker (Synonyma: Beta-Sympathikolytika, Beta-Rezeptorenhemmer, Beta-Adrenolytika, Beta-Rezeptorenantagonisten, Beta-Blocker) sind Substanzen, die die adrenergen Agonisten von den Beta-Rezeptoren verdrängen, ohne jedoch bei der Besetzung deren Wirkung auszulösen. Die Beta-Blocker werden deshalb im Gegensatz zu den Katecholaminen (Agonisten) auch als Antagonisten bezeichnet. Die Bindung des Beta-Blockers an den Beta-Rezeptor ist reversibel und unterliegt in Konkurrenz mit dem Agonisten einem kompetitiven Mechanismus nach dem Massenwirkungsgesetz. Bei einer Erhöhung der Katecholaminkonzentration können der Beta-Blocker aus dem Rezeptor verdrängt und die Beta-Blockade durchbrochen werden. Den Zusammenhang zwischen Agonisten, Antagonisten und Beta-Rezeptoren kann man sich nach einem Schlüssellockprinzip vorstellen. Der Agonist ist aufgrund seiner chemischen Struktur geeignet, sich an den Beta-Rezeptor zu binden und eine Information zu übertragen. Der Antagonist hingegen kann sich ebenfalls an den Beta-Rezeptor binden, jedoch



keine Information weitergeben. Der Beta-Rezeptor ist in seiner Wirkung blockiert. Zwischen den reinen Agonisten und den reinen Antagonisten gibt es nun noch Beta-Blocker mit einer geringen adrenergen Eigenwirkung, der sogenannten "intrinsic sympathicomimetic activity". Nach ihrer Bindung an den Beta-Rezeptor sind diese in der Lage, eine stimulierende, im Vergleich zum Agonisten aber wesentlich geringere Wirkung zu entwickeln. Beta-Blocker haben gegenüber dem Agonisten eine etwa tausendfach höhere Affinität zu den Beta-Rezeptoren. Die überwiegende Anzahl der Beta-Blocker besteht aus Racematen, wobei die blockierende Wirkung fast ausschließlich auf das linksdrehende Enantiomere beschränkt ist.

Beta-Blocker werden gut resorbiert. Unterschiede existieren in der Bioverfügbarkeit und der Höhe des individuellen Plasmaspiegels, was auf unterschiedliche Metabolisierung und Eiweißbindung zurückzuführen ist. Lipophile Substanzen unterliegen einem first-pass-effect und werden in der Leber fast vollständig metabolisiert. Hydrophile Beta-Blocker werden kaum in der Leber metabolisiert. Neben diesen pharmakokinetisch bedingten Unterschieden kennt man noch weitere Merkmale, nach denen sich Beta-Blocker

klassifizieren lassen:

- intrinsic sympathicomimetic activity
- membranstabilisierende Wirkung
- Kardioselektivität.

Die therapeutische Relevanz dieser Eigenschaften, die im folgenden aufgeführt sind, wird unterschiedlich beurteilt. Die Beta-Blocker mit intrinsic sympathicomimetic activity besitzen eine niedrigere adrenerge Restwirkung, womit sich geringe, in Richtung des Agonisten weisende Effekte erzielen lassen. Dies kann unter anderem zu einer geringeren Senkung der Herzfrequenz bei sehr niedrigem endogenen Sympathikusantrieb führen. Bei körperlicher Belastung oder erhöhtem Sympathicustonus läßt sich die intrinsic sympathicomimetic activity nicht mehr nachweisen. Sie reicht auch keinesfalls aus, um beim insuffizienten Herzen die zur Optimierung des Herzminutenvolumens notwendige Steigerung der Herzfrequenz zu ermöglichen. Allgemein gilt heute die Ansicht, daß der intrinsic sympathicomimetic activity keine große praktische Bedeutung beizumessen ist (BREITHAUPT und WALTER (1979) (11), BODEM (1979) (9), RETTIG (1980) (50)).

Einige Beta-Blocker, zu denen auch Propranolol gehört, haben eine mehr oder weniger starke unspezifische Membranwirkung. Man versteht darunter eine lokalanästhetische, chinidinähnliche Wirkung auf das Aktionspotential, die sich an mit Reserpin vorbehandelten Tieren in Form einer negativen Inotropie und Chronotropie nachweisen läßt.

Lange Zeit wurde die Bedeutung der unspezifischen Membranwirkung nicht einheitlich beurteilt. Mittlerweile geht man davon aus, daß die  $\beta$ -blockierende Wirkung und die membranstabilisierende Wirkung nicht miteinander verknüpft sind. Im therapeutischen Dosierungsbereich bzw. bei therapeutisch wirksamen Plasmaspiegeln kommt diesem Effekt keine Bedeutung zu (LYDTIN und LOHMÖLLER (1977) (44), RETTIG (1980) (50), BODEM (1979) (9).

Kardioselektive Beta-Blocker hemmen überwiegend die  $\beta_1$ -Rezeptoren. Atemwegswiderstand und peripherer Gefäßwiderstand werden z.B. kaum erhöht. Dieses Konzept muß allerdings relativiert werden, da es keine absolute Organspezifität für  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren gibt und die selektive Eigenschaft mit steigender Dosierung verloren geht (RETTIG (1980)

(50), BODEM (1979) (9). Dies bedeutet, daß auch bei selektiven Beta-Blockern beispielsweise das Risiko einer bronchokonstriktorischen Wirkung oder die Verschlechterung der peripheren Durchblutung gegeben ist.

#### 4. Pharmakologie von Propranolol

##### 4.1. Chemie

Der wirksame Bestandteil von Propranolol ist Propranololhydrochlorid. Da Propranolol wie alle Beta-Blocker eine schwache Base ist, wurde es zwecks besserer Wasserlöslichkeit in das Salz überführt. Seine chemische Bezeichnung ist 1-Isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-propan-2-ol-hydrochlorid (Propranolol-HCL). Es ist eine stabile, farblose, kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 163°C, löslich in Wasser und Äthylalkohol. Das Molgewicht beträgt 295,8. Propranolol liegt als racemisches Gemisch vor, wobei das linksdrehende Enantiomere

ungefähr 100- bis 200mal stärker  $\beta$ -blockierend wirkt als das rechtsdrehende. Es unterliegt als stark lipophile Substanz einem sogenannten first-pass-effect in der Leber.

#### 4.2. Toxikologie

Die akute Toxizität wurde an Mäusen, Ratten und Kaninchen nach oraler und intravenöser Applikation von Propranolol ermittelt (BLACK et al (1965) (8), FITZGERALD (1980) (20)). Die chronische Toxizität wurde an Mäusen, Ratten und Hunden geprüft, wobei sich keinerlei Anzeichen histologischer Veränderungen ergaben. Auch die Überprüfung auf teratogene Schädigungen verlief negativ.

#### 4.3. Resorption

Propranolol wird zu mehr als 90% im Magen-Darm-Kanal resorbiert (JOHNSSON und REGARDH) (1976) (34). Durch die Einnahme nach einer Mahlzeit wird die Bioverfügbarkeit gegenüber der Einnahme im nüchternen Zustand wesentlich gesteigert (FRÖMMING und MEHNERT) (1981) (21). Dociton wird zu mehr als 90% an Serumproteine gebunden, hiervon etwa 60% an Serumalbumin (JOHNSSON und REGARDH (1976) (34), KORNHAUSER und Mitarbeiter) (1978) (37)).

#### 4.4. Metabolismus

Als stark lipophile Substanz wird sowohl freies als auch gebundenes Propranolol in der Leber metabolisiert. Dabei entstehen eine Reihe von Metaboliten. Es ist nur ein Metabolit mit ebenfalls  $\beta$ -blockierenden Eigenschaften, das 4-Hydroxypropranolol, bekannt. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und der geringen Plasmakonzentration ist jedoch eine therapeutische Relevanz fraglich (VERVLOET et al) (1977), (65), (WONG et al) (1979) (70).

#### 4.5. Verteilung, Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit

Die Bioverfügbarkeit von Propranolol in Abhängigkeit von der Dosis beträgt nach Untersuchungen von KORNHAUSER et al (1978) (37) 34-36 %, während CHIDSEY et al (1975) (13) von durchschnittlich 46 % ausgehen.

Nach oraler Gabe von Propranolol wird sowohl bei akuter als auch chronischer Gabe nach etwa 2 Stunden ein maximaler Blutspiegel erreicht. Entsprechende Werte fanden auch KORNHAUSER et al (1978) (37), während WALLE et al (1979) (67) 1,5 - 3 Stunden und BODEM et al (1977) (10) diese Zeitspanne mit 3-4 Stunden angeben. Die Zeit bis zur Erreichung des maximalen Blutspiegels

hat sich bei allen Untersuchungen als unabhängig von der Dosierung erwiesen.

Auch für die Halbwertszeit finden sich unterschiedliche Angaben. Bei akuter Gabe fanden KREDIET et al (1980) (38) 3,15 Stunden, THADANI und PARKER (1979) (62) 3,99 Stunden und WOOD et al (1978) (71) 4,33 Stunden. Bei chronischer Gabe geben die Halbwertszeit KREDIET et al (1980) (38) mit 3,65 Stunden, THADANI und PARKER (1979) (62) mit 4,65 Stunden, CHIDSEY et al (1975) (13) mit 4,7 Stunden und WOOD et al (1978) (71) mit 5,4 Stunden an. Die Halbwertszeit wird nach chronischer Verabreichung deshalb allgemein mit 4-6 Stunden angegeben.

Gerade für Propranolol ergibt sich eine über die pharmakokinetische Halbwertszeit weit hinausgehende pharmakodynamische Wirkung mit einer Halbwertszeit von 10-12 Stunden, wie VUKOVICH et al (1979) (66) anhand des belastungsbedingten Druckfrequenzprodukts nachweisen konnten. Aus Verteilungsvolumen-Messungen ergab sich, daß Propranolol in erheblichem Maße in verschiedenen Geweben gespeichert wird und dann aus diesen

"tiefen Kompartimenten" langsam ausgewaschen wird (LYDTIN und LOHMÖLLER) (1977) (44).

Vom Interesse ist die Frage, wie lange nach Beendigung einer chronischen Beta-Blockade die Wirkung des Beta-Blockers anhält. In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen konnte erneut bestätigt werden, daß 48 Stunden nach der letzten Gabe kein Propranolol mehr im Plasma aufzufinden ist (LINDENFELD et al) (1980) (42), (GARRETT und KAPLAN) (1980) (24), (JOHANSSON et al) (1980) (33).

## 5. Pharmakodynamisch wichtige Wirkungen.

### 5.1. Lipolyse

Katecholamine bewirken über Zwischenstufen die Bildung von zyklischem 3', 5'-AMP, welches seinerseits über aktive Lipasen die Triglyceridspaltung in Glycerin und freie Fettsäuren herbeiführt.

Über die Hemmung katecholaminbedingter Stimulation durch Beta-Blocker kann die Bildung von cAMP negativ beeinflusst und die Lipolyse gehemmt werden.

Bei der Regulation des Lipidstoffwechsels ist jedoch zwischen einer katecholamininduzierten und einer katecholaminunabhängigen, durch andere Hormone gesteuerten Lipolyse zu unterscheiden (LOHMANN) (1981 (43)). Die katecholamininduzierte Lipolyse wird durch Beta-Rezeptoren vermittelt, wahrscheinlich überwiegend vom  $\beta_2$ -Typ, wie eine Untersuchung von KATHER und SIMON (1978) (35) ergab. So wurde bei der Wirkung von selektiven und nicht-selektiven Beta-Blockern auf das menschliche Fettgewebs-Adenylat-Cyclase-System eine stärkere Hemmung durch nichtselektive Beta-Blocker gefunden. Neben einer Zunahme der Triglyceridkonzentration ist auch eine Abnahme der Konzentration an freien Fettsäuren unter einer Beta-Blockade zu erwarten.

In zunehmendem Maße wird auch der Einfluß von Beta-Blockern auf die einzelnen Lipidfraktionen diskutiert. Von besonderem Interesse ist augenblicklich die HDL-Fraktion, da ihr ein gewisser Schutzfaktor zugesprochen wird. Auch hier zeigen die Ergebnisse mit Propranolol kein einheitliches Bild. Verschiedene Autoren beobachten eine Abnahme der HDL-Konzentration, während andere, wie z.B. RYMASZEWSKI et al (1980) (53) und MERKER et al (1980) (46), keine signifikante Änderung feststellen konnten.

## 5.2. Glykogenolyse

Die Glykogenolyse wird, wie die Lipolyse, zum Teil über eine Stimulation von  $\beta_2$ -Rezeptoren gesteuert. Dieser Vorgang spielt sich hauptsächlich in den Skelettmuskelzellen ab, wo Glukose zur Energiegewinnung benötigt wird. Die Glykogenolyse wird durch die Vermittlung von cAMP reguliert. Durch den Eingriff des  $\beta$ -Blockers in die Bildung cAMP und deren Hemmung kann somit auch die Glykogenolyse beeinträchtigt werden.

Inwieweit die Einschleusung von Blutglukose in den Kohlehydratabbau nach Erschöpfung der Glykogenreserve in der Muskelzelle oder die Leberglykogenolyse durch Beta-Blocker beeinflusst werden, bedarf noch eingehender Untersuchungen. In der Leber scheint jedoch den Alpha-Rezeptoren eine größere Bedeutung zuzukommen und die Glukosesekretion unter einer Beta-Blockade sogar erhöht zu sein (FRANZ und LOHMANN) (1980) (21). Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die Auswirkungen einer Beta-Blockade beim Diabetiker. Die theoretischen Vorteile eines selektiven Blockers konnten nicht immer bestätigt werden. Zahlreiche Untersuchungen wurden mit Propranolol im Hinblick auf eine eventuelle Auswirkung auf die Glukose- und Insulinkonzentration durchgeführt. Keine Veränderungen fanden EISNER et al (1976) (18) sowohl nach Propranolol allein als auch unter gleichzeitiger Glukosebelastung. Ebenfalls keinen Einfluß auf den Nüchternwert konnten DEACON et al (1977) (15), STREJA et al (1978) (59) und LAGER et al (1979) (40) feststellen. WRIGHT et al

(1979) (72) fanden sogar eine wenn auch nicht signifikante Erhöhung des Glukosespiegels. Der Einfluß von Beta-Blockern auf die Insulinkonzentration scheint gering zu sein, da die über  $\beta_2$ -Rezeptoren stimulierbare Insulinsekretion physiologisch nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die größte Stimulation erfolgt durch die Glukose selbst (LOHMANN) (1981) (43). Nach GIRNDT und SCHELER (1979) (25) sind Gefahren und Nebenwirkungen einer Beta-Blockade nur für relativ wenige Diabetiker wirklich relevant, wozu vor allem solche mit labiler Stoffwechsellaage zählen.

### 5.3. Kalium

Beta-Rezeptorenblocker scheinen allgemein den Kaliumspiegel leicht anzuheben, wie Untersuchungen verschiedener Autoren zeigten (TRAUB et al) (1980) (64). Für Propranolol erhielten CHOWANETZ et al (1979) (14) keine Veränderungen, während KLUMPP et al (1976) (36) und WILCOX (1978) (69) eine leichte Erhöhung innerhalb des Normbereiches fanden.

#### 5.4. Plättchenaggregation

Wie aufgrund verschiedener Untersuchungen nachgewiesen wurde, hemmt Propranolol sowohl die Adrenalin- als auch die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (WEKSLER und PINK) (1975) (68), NATHAN et al (1977) (47), RUBEGNI et al (1975) (52). Darüber hinaus fanden SIESS et al (1979) (57) eine Hemmung der Aktivierung des Enzyms Phospholipase A<sub>2</sub>, das für die Bereitstellung von Arachidonsäure und ihrer Derivate (Prostaglandinperoxide und Thromboxan A<sub>2</sub>) verantwortlich ist. MEHTA et al (1978) (45) verglichen die Thrombozytenaggregation von Koronarsinus- und Aortenblut bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, wobei die Aggregationsneigung bei ersterem deutlich niedriger lag. Bei mit Propranolol behandelten Patienten war die Aggregationsneigung hingegen geringer als in der unbehandelten Gruppe.

## 5.5. Häodynamik

Bei der häodynamischen Wirkung der Beta-Blocker ist zwischen kardialer und peripherer Wirkung zu unterscheiden. Am Herzen kommt es zu einer Verlangsamung von Frequenz und Erregungsleitung sowie zu einer Verminderung von Kontraktivität und Erregbarkeit.

Die koejektive Hemmung eines Beta-Blockers zeigt sich besonders deutlich am Herzen. Unter Ruhebedingungen und vorherrschendem Einfluß des Parasympathicus wirkt sie sich wenig auf Herzfrequenz und Herzminutenvolumen aus. Bei zunehmender körperlicher Belastung (z.B. Geburt) und damit zunehmendem Anteil des Sympathicus bewirkt der Beta-Blocker jedoch einen verringerten Anstieg der Herzfrequenz und eine Senkung des Herzminutenvolumens. Der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur unterliegt ebenfalls einer adrenergen Beeinflussung. Infolge Hemmung der über Beta-Rezeptoren gesteuerten vasodilatatorischen Komponenten kommt die über

Alpha-Rezeptoren vasokonstruktorische Wirkung vermehrt zum Tragen. Dabei steigt zu Beginn einer Beta-Blockade der periphere Widerstand an. Bei chronischer Beta-Blockade sinkt er jedoch nach einiger Zeit, bedingt durch reflektorische Anpassung und Umstellungsreaktionen, wieder auf den Ausgangswert oder etwas darunter. Pulmonaler Gefäßwiderstand und Atemwiderstand erhöhen sich ebenfalls mehr oder minder stark. Deshalb sind bei erhöhtem Atemwegswiderstand Beta-Blocker nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden oder gar kontraindiziert.

## 6. Klinische Wirkung

### 6.1. Hypertonie

Die blutdrucksenkende Wirkung wurde rein zufällig entdeckt. Propranolol wird seit 1975 als Antihypertonikum angewendet. Trotz umfangreicher Erfahrungen ist der blutdrucksenkende Mechanismus der Beta-Blocker noch immer nicht befriedigend erklärt. Verschiedene Theorien werden diskutiert (BERTEL et al (1979) (6), DISTLER (1980) (17), RETTIG (1980) (50). Danach soll z.B. die Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes und damit des Blutdrucks auf eine allmähliche Adaption des Widerstandes an das erniedrigte Herzminutenvolumen zurückzuführen sein. Es wird aber auch der zentrale Angriffspunkt der lipophilen  $\beta$ -Blocker in das ZNS diskutiert. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist der blutdrucksenkende Effekt der Beta-Blocker ebenso wenig einheitlich zu erklären, wie die Ursache der essentiellen Hypertonie selbst.

Zahlreiche Studien belegen, daß Propranolol schonend den Blutdruck und die Herzfrequenz senkt und damit als Mittel der ersten Wahl für die Hypertoniebehandlung gilt.

Propranolol beeinflußt weder den Rhythmus der Herzfrequenz noch denjenigen des Blutdrucks. Propranolol hat auch bei der oralen Applikation einen raschen Wirkungseintritt und eine Wirkungsdauer von 24 Stunden.

#### 6.2. Kardiale Anwendungsgebiete

Das Hauptanwendungsgebiet von Propranolol ist die koronare Herzerkrankung, wobei bei dem Schweregrad der Angina pectoris die Ursache in 95 % in stenosierenden, sklerotisch verengten Herzkranzgefäßen zu finden ist. Dadurch kommt es besonders bei Belastung zu einem Mißverhältnis zwischen dem Sauerstoffverbrauch des Myokards und der Sauerstoffzufuhr. Die Innenschichten der linken Herzkammer geraten meist zuerst in einen Sauerstoffmangelzustand, da ihre Blutversorgung sehr

lange Zufuhrwege benötigt und außerdem der vom Herzmuskel einwirkende Druck auf die im Herzen befindliche Blutflüssigkeitssäule hier am höchsten ist. Die Beseitigung der Ischämie durch Verbesserung von Koronardurchblutung und Sauerstoffzufuhr ist durch Medikamente nur in beschränktem Maß möglich. Besser ist es, eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch Verminderung der Kontraktilität des Herzmuskels, der Herzfrequenz, des Blutdrucks und einer Verminderung der myokardialen Wandspannung herbeizuführen. Hierzu ist Propranolol geeignet.

Beta-Blocker wurden schon kurz nach ihrer Einführung zur Therapie von Arrhythmien eingesetzt. Die bevorzugten Anwendungsgebiete sind hierbei die durch einen überschießenden adrenergen Antrieb ausgelösten Rhythmusstörungen. Propranolol kann die Sinusknotenfrequenz im Sinne einer Verlangsamung beeinflussen, wobei das Ausmaß des Abfalls von der Ausgangsfrequenz abhängt. Im Vorhof und AV-Knoten wird die Reizleitungsgeschwindigkeit verzögert

und die Refraktärzeit verlängert.

Aber auch die funktionellen Herz- und Kreislaufbeschwerden, wie dyskinetische und dysrhythmische Regulationsstörungen, lassen sich durch Propranolol beeinflussen. Als medikamentöse Therapie stellten die Beta-Blocker daher ein geeignetes Medikament dar. Sie hemmen kompetitiv sowohl in Ruhe als auch unter emotionaler und physischer Belastung die Sympathicus-aktivität, sorgen auf diese Weise für eine Senkung der beschleunigten Herzfrequenz und des erhöhten Blutdrucks und beeinflussen günstig Rhythmusstörungen, wie z.B. Sinustachykardien und Extrasystolen. Weitere Anwendungsgebiete sind die hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie sowie der akute Myokardinfarkt, wobei diese beiden Indikationen sehr unterschiedlich beurteilt werden.

### 6.3. Neurologisch-psychiatrische Anwendungsgebiete

Die Migräne stellt eine besondere Form des Kopfschmerzes mit charakteristischer Symptomatik dar. Die Pathophysiologie ist noch weitgehend ungeklärt. Die Hinweise für eine Anwendung im akuten Migräneanfall sind vielversprechend (TOKOLA und HOKKANEN) (1978) (63). Der Wirkmechanismus der Beta-Blocker beim Migräneanfall ist noch weitgehend ungeklärt. Offensichtlich beeinflußt Propranolol die intrakranielle Vaskonstriktion und erschwert die neurologische Manifestation. Es reduziert wahrscheinlich auch die Vasodilatation im Anfallsstadium durch eine Blockierung der Serotoninrezeptoren (DIAMOND und MEDINA (1976) (16), HARDÖRFER-BRUNE und KAISER) (1977) (30).

Das Propranolol ist wirksam bei essentiellem, senilem und familiärem Tremor. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt. Wie

vergleichende Untersuchungen zwischen selektiven und nichtselektiven Beta-Blockern zeigen, scheinen selektive bei der Reduzierung des Tremors weniger effektiv zu sein (JEFFERSON et al) (1979) (32). Das Angstsyndrom im weiteren Sinne besteht aus einer somatischen und einer psychischen Komponente. Somatisch stehen vegetativ bedingte Symptome wie Tachykardie, Herzklopfen, Zittern, Schwitzen und häufig auch gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund. Psychisch sind Symptome wie Spannung, Furcht und Konzentrations-schwierigkeiten vorherrschend. Durch die Arbeiten von GOTTSCHALK et al (1974) (26), HEISER und DEFRANCISCO (1976) (31), SUZMANN (1976) (60), HAFNER und MILTON (1974) (29) und TANNA et al (1977) (61) wurde die Wirkung von Dociton beim Angst-syndrom an einer großen Patientenzahl bestätigt. Dabei werden vor allem akute phobische Angstzustände bei somatischer Symptomatik beseitigt. Im Gegensatz zu

der meist angewandten Therapie von Anxiolytika, die oft zu einer gewissen Schläfrigkeit, Antriebsverminderung, Verlangsamung der gestigen und körperlichen Aktivität und zu Apathie führt, ist bei Propranolol weder eine Sedierung noch eine Tachyphylaxie beobachtet worden. Auch kommt es zu keiner Gewöhnung.

## 7. Nebenwirkungen

Spezifische Nebenwirkungen sind bei Beachtung der Kontraindikationen vermeidbar. Dennoch kann es zur Herzinsuffizienz kommen, wenn bei einer stark eingeschränkten myokardialen Kontraktilität durch Hemmung der positiv ino- und chronotropen Wirkung der Katecholamine die gerade noch kompensierte Herzfunktion nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Beta-Blocker können also nur dann eine Herzinsuffizienz verursachen, wenn das Myokard bereits vorgeschädigt ist (SHAND) (1975) (56). Bei vorgeschädigtem Herzen kann es auch zu einer bedrohlichen

Hypotonie und zum Kreislaufschock kommen. Bei Patienten mit Asthma bronchiale führt Propranolol zu einer signifikanten Erhöhung des Atemwegswiderstandes, so daß hier Kontraindikationen bestehen. Propranolol kann die Glukosemobilisation aus den Glykogenspeichern hemmen und dadurch die Normalisierung der Blutzuckerspiegel bei Hypoglykämie insbesondere beim insulinpflichtigen Diabetikern verzögern. Propranolol kann die Warnsymptome einer Hypoglykämie verschleiern. Bei prädisponierten Personen kann es infolge einer arteriellen Gefäßkonstriktion zu kalten Extremitäten, Kribbeln in den Fingern oder zum Raynaud-Phänomen unter Propranolol kommen.

Die unspezifischen Nebenwirkungen des Propranolols sind wenig charakteristisch und nach Absetzen der Therapie reversibel. Hierzu gehören gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe. Ebenso können Müdigkeit, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe, zentrale Nebenwirkungen wie Alpträume, Schlafstörungen,

Halluzinationen, Depressionen, Hautrötungen sowie Hautjucken und verminderter Tränenfluß auftreten. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist oft nicht größer als unter Placebogabe (GUGLER) (1978) (28). Absolute Kontraindikation ist das insuffiziente Herz. Vorsicht ist geboten bei der Gabe unmittelbar nach einem Herzinfarkt wegen der Gefahr des Auftretens einer Herzinsuffizienz und einer Hypotonie. Besonders im kardiogenen Schock würde sich die Ausschaltung des B-adrenergen Antriebs sehr negativ auswirken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propranolol und Calciumantagonisten ist Vorsicht und sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie und anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Während der Behandlung mit Propranolol sollte vor allem die intravenöse Verabreichung von Calciumantagonisten unterbleiben. Propranolol braucht vor einer Narkose nur in speziellen Fällen abgesetzt werden. Es können sich die negativ inotropen Wirkungen von Beta-

Blockern und Anästhetika addieren. Der Narkose-  
arzt sollte deshalb über eine Propranolol-  
Einnahme des Patienten informiert werden. Bei  
gleichzeitiger Gabe von Propranolol und  
Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann es  
zur Verstärkung einer Hypoglykämie kommen.  
Darüber hinaus kann möglicherweise auch der hypo-  
glykämische Schock maskiert werden. Aus  
diesem Grund ist Propranolol bei Diabetikern  
mit Vorsicht anzuwenden.

#### 8. Sekundäre Wehenschwäche

Nach BAUMGARTNER und CRETIUS (1984) (5) ist  
die sekundäre Wehenschwäche eine Ermüdungs-  
wehenschwäche, am wahrscheinlichsten infolge  
Erschöpfung der Energiezufuhr oder tiefgreifen-  
der Elektrolytverschiebungen. Während bei der  
primären Wehenschwäche die idiopathischen Formen  
gegenüber den durch geburtsmechanische Störungen her-  
vorgerufenen überwiegen, ist es bei der sekun-  
dären Wehenschwäche umgekehrt. Hier liegt  
häufig eine der angeführten Anomalien der  
Geburtswege oder des Geburtsobjektes vor, die  
ein absolutes oder relatives Geburtshindernis

darstellen. Der Uterus erschöpft sich gleichsam bei dem Versuch, dieses Hindernis zu überwinden. Nach protrahierter und häufig sehr heftiger Wehentätigkeit kommt es schließlich zur Ermüdung des Organs, zum Nachlassen und letztlich zum Sistieren der Kontraktionen. Die sekundäre Wehenschwäche kann zwar nach anfänglicher Eröffnung des Muttermundes in jeder Phase der Geburt auftreten, tut dies aber in der Regel erst nach stundenlanger Wehentätigkeit. Dieses Ermüden des Uterus im Kampf gegen ein Geburtshindernis ist typisch für die Erstgebärende.

BAUMGARTNER und CRETIUS (1984) (5) nennen als häufigste Ursache der sekundären Wehenschwäche eine fehlerhafte Geburtsleitung. Sedativa und Hypnotika können direkt, die nicht indizierte oder falsch dosierte Applikation von Wehenmitteln indirekt auf dem Umweg über eine zunächst unphysiologisch gesteigerte, durch zu kurze Intervalle gekennzeichnete Wehentätigkeit zu einer Ermüdungswehenschwäche führen. Psychische Faktoren spielen angeblich keine nennenswerte Rolle.

PSCHYREMBEL (1967) (49) glaubt die Hauptursache der sekundären Wehenschwäche in der Ermüdung der Uterusbauchmuskulatur durch die schon vorangegangene Geburtsarbeit zu sehen. Er nennt die sekundäre Wehenschwäche auch die sogenannte Ermüdungswehenschwäche. Sie kann funktionell oder durch das Vorliegen von schweren, nicht überwindbaren Geburtshindernissen bedingt sein: Enges Becken, Regelwidrigkeit der Kopfeinstellung oder Haltung. Diese Widerstände sind es, an denen sich die Wehenkraft erschöpft. Er unterscheidet zwischen der hypo- und der hypertonen Wehenschwäche und stellt fest, daß nur bei der hypotonen Wehenschwäche Wehenmittel verordnet werden können.

Bei der verlängerten und schmerzvollen Wehentätigkeit ist der prozentuale Anteil von Adrenalin signifikant um 5% höher als bei normaler Wehentätigkeit. Diese Befunde stimmen überein mit der bei langdauernder und schmerzhafter Wehentätigkeit gefundenen Adrenalin-konzentration im Plasma (GARCIA und GARCIA) (1955) (23), RITZEL, STAUB und HUNZINGER (1957) (51). Letztgenannte fanden bei der

normalen Spontangeburt den Adrenalinplasmagehalt im Blut deutlich erniedrigt. Bei primärer Wehenschwäche wurde dagegen eine Persistenz des Adrenalinspiegels gefunden und diese in ursächlichen Zusammenhang mit der mangelhaften Wehentätigkeit gebracht. Diese Ergebnisse waren für uns der Anlaß, die sekundäre Wehenschwäche durch Gabe von Beta-Blockern zu behandeln. Propranolol verdrängt Adrenalin kompetitiv vom Beta-Rezeptor des Uterus und blockiert diesen, was eine Stimulation der Uterusaktivität und Verstärkung der Wehentätigkeit zur Folge hat (BARDEN et al) (1968) (4).

## 9. Notfall-Tokolyse

Die Arbeitsgruppe von CALDEYRO-BARCIA hat 1969 (12) als erste in zwei Fällen von "fetal distress" bei normaler Uterusmotilität Orciprenalin erfolgreich eingesetzt. Nach Wehenhemmung verschwanden die Spät-dezelerationen, die pH-Werte des fetalen Kapillarblutes normalisierten sich. Seitdem hat sich der Einsatz der Beta-Sympathicomimetika zunehmend auf die intrapartale Tokolyse zur Behandlung von geburts-hilflichen Notfallsituationen verlagert. ZAHN et al (1977) (73) wandten seit 1970 in 330 fetalen Notfall-

situationen das Tokolytikum Fenoterol zum Teil als Dosier-Aerosol und zum Teil intravenös in einer Dosierung von 25 mcg an. Sie prägen für diese Indikation den Ausdruck Notfall-Tokolyse, der seither in der Literatur allgemein Eingang gefunden hat. Akute geburtshilfliche Ereignisse, wie verschleppte Querlage und drohende Uterusruptur sowie Schnittenbindung aus fetaler Indikation und äußere Wendung bei Beckenendlage, stellen weitere Indikationen für eine tokolytische Therapie sub partu dar. Durch die modernen perinatologischen Überwachungsmethoden ist man heute in der Lage, fetale Gefahrenzustände unter der Geburt, wie z.B. uterine Dystokie, pathologische Basaltonuserhöhungen und Nabelschnurkomplikationen frühzeitig zu erkennen. Durch eine rechtzeitige Wehenhemmung mit einem Sympathicomimetikum ist es möglich, den verhängnisvollen Folgen einer fetalen Hypoxie vorzubeugen. ZAHN et al (1977) (73) haben herausgefunden, daß Fenoterol in einer Dosierung von 25 mcg intravenös die Wehentätigkeit sub partu zuverlässig hemmt. In jedem Fall war eindeutig ein vollständig wehenfreies Intervall erkennbar. Normalerweise setzt die Wehentätigkeit nach 5 bis 25 Minuten wieder ein. Mikroblutgasanalysen aus der fetalen Kopfschwarte während der Eröffnungsperiode zeigten, daß eine einmalige Injektion von 25 mcg zu keinem nachweisbaren Effekt auf den pH-Wert führte. Die

Tokolyse ist die Methode der Wahl, um eine überstürzte Notoperation zu vermeiden oder um die Zeitspanne bis zur operativen Entbindung im Interesse des Kindes sinnvoll zu überbrücken (SCHENK et al) (1975) (54). Da es bei der Notfall-Tokolyse darauf ankommt, die Wehentätigkeit augenblicklich zu hemmen, sind die dazu notwendigen Dosen naturgemäß hoch. Als Voraussetzung für die Anwendung der Tokolytika ist eine Intensivüberwachung von Mutter und Kind zu fordern.

Seit 1982 findet auch das langwirksame Tokolytikum Clenbutorol Anwendung in der Praxis und Klinik (KRUMBACHNER) (1982) (39). Clenbutorol unterscheidet sich von den bisher bekannten Betamimetika durch die extrem gute orale Resorption und die lang anhaltende Wirkungsdauer. Beide Eigenschaften dürften auf der Tatsache beruhen, daß Clenbutorol aufgrund seiner Struktur im Gegensatz zu den anderen Betamimetika von Catechol-O-Methyltransferasen nicht aktiviert und damit nicht auf dem üblichen Weg metabolisiert werden kann (ENGELHARDT) (1976) (19), (ZIMMER) (1976) (74). Außerdem könnte die sehr geringe Auswaschbarkeit von Clenbutorol aus den isolierten Organen eine mögliche Erklärung für eine feste Bindung an den Rezeptor darstellen. Die Invasionshalbwertszeit nach oraler Gabe beträgt 1 Stunde. Die Elimination

aus dem Plasma ist biphasisch und läßt eine raschere Phase von 1 Stunde und eine langsamere Phase mit einer Halbwertszeit von 34 Stunden erkennen. Falls diese Präparate in der Schwangerschaft zur Wehenhemmung gegeben werden und unter dieser Therapie eine akute Geburtsbeendigung wegen Blasensprungs oder Blutungen indiziert ist, muß unter Umständen eine Agonisierung mit einem Beta-Blocker erfolgen.

#### 10. Beta-Blockade und Tokolyse

In Studien am isolierten Myometrium der schwangeren Frau zeigten ANDERSSON et al (1975) (3), daß die adrenerg herbeigeführte Hemmung der Uteruskontraktivität über Beta-2-Rezeptoren vermittelt wurde. Sie fanden, daß sowohl Isoprenalin als auch der beta-2-selektive Stimulator Terbutalin die spontane Aktivität in den Organpräparaten hemmten. Diese Wirkung wurde von Propranolol blockiert. Entsprechende in-vivo-Befunde waren auch mittels intrauteriner Druckmessung an schwangeren Frauen am Ende der Schwangerschaft feststellbar (ANDERSSON et al) (1970) (3). SANDSTRÖM (55) gab 1978 Beta-Blocker zur Hypertoniebehandlung während der Schwangerschaft. Eine Voraussetzung für eine

solche Therapie ist die Auswahl eines beta-1-selektiven Beta-Blockers, z.B. Metoprolol, der die Kontraktionszustände des Uterus nicht erhöht. In Schweden wurde der Beta-1-Blocker in Kombination mit Hydralazin angewendet, wobei bei Feten und Mutter keine nachteiligen Wirkungen nachgewiesen werden konnten. In den letzten Jahren wurde eine Kardiotoxizität der Tokolytika beschrieben (STEYER und HEYDENREICH (1981) (58). Um die Kardiotoxizität der Beta-Mimetika ohne Beeinträchtigung der tokolytischen Effizienz zu vermindern, wurden drei Möglichkeiten der Therapie angegeben:

1. der Ausgleich eines Kalium- und Magnesiumdefizits,
  2. die Anwendung von Calciumantagonisten,
  3. die kardio-selektive Betarezeptorenblockade.
- STEYER und HEYDENREICH (1981) (58) setzten den Beta-Blocker Metoprolol im Tierversuch ein und kamen zu dem Ergebnis, daß der Beta-Blocker Metoprolol in der Dosierung von 1,5 µg/kg Körpergewicht/min in der Lage ist, den positiv ionotropen und chronotropen Effekt des Beta-Mimetikums Fenoterol am Herzen des Hundes zu antagonisieren und somit die Verschlechterung der energetischen Bilanz auszugleichen. Bei Betrachtung der pharmakologischen Eigenschaften erscheint der Einsatz

dieses beta-1-selektiven Blockers als Zusatzmedikation bei der Tokolyse mit Beta-Mimetika praktikabel. Eine Verringerung der teilweise beträchtlichen subjektiven Nebenwirkungen und ein kardioprotektiver Effekt bei Mutter und Kind sind aufgrund der gezeigten Ergebnisse zu erwarten.

Aus der zunehmenden Anwendung von Beta-Sympatholytika bei der Hochdrucktherapie, einschließlich der schwangerschaftsbedingten Hypertonie, sowie dem weitverbreiteten Einsatz von Beta-Sympathikomimetika in der Geburtshilfe ergeben sich zunehmend Situationen von gleichzeitiger bzw. aufeinanderfolgender Verabreichung von Beta-Rezeptorenblockierenden und -stimulierenden Substanzen. Patientinnen, die mit einem nicht-selektiven Beta-Blocker behandelt wurden, zeigten eine verminderte Ansprechbarkeit für den tokolytischen Effekt der Beta-Sympathikomimetika. Bei Frühgeburtsbestrebungen läßt sich bei ihnen nur schwer eine Wehenhemmung erreichen (STEYER und HEIDENREICH) (1982) (58).

Bei mit Propranolol vorbehandelten Patientinnen beobachteten STEYER und HEIDENREICH (1981) (58) folgende Reaktionen auf eine Fenoterolverab-

reichung: Es kam bei ihnen weder zu einer Aktivierung der Herztätigkeit noch zu einer Dilatation des peripheren Gefäßsystems. Auch ließ sich kein Erschlaffen der Uterusmuskulatur bewirken. Wegen der kompletten Beta-Blockade waren bei diesen Patientinnen alle über Beta-Rezeptoren vermittelten Steuerungsvorgänge des sympathischen Systems blockiert. STEYER und HEIDENREICH (1981) (58) folgerten aus diesen Untersuchungen, daß Propranolol als wirkungsvolles Antidot zur Katecholamintokolyse eingesetzt werden könnte. Bisher hat sich eine breite klinische Kombination von Beta-Blockern und Beta-Mimetika jedoch noch nicht durchgesetzt.

### III. Eigene klinische Untersuchungen

#### 1. Methodik

##### 1.1. Propranolol (Wir verwendeten Propranolol der Fa. Rhein-Pharma, Warenzeichen Dociton <sup>®</sup>)

##### 1.1.1. Patientengut:

Propranolol wurde bei 45 Gebärenden während der Eröffnungs- und Austreibungsperiode eingesetzt. 18 der Frauen waren Erstgebärende und 27 Mehrgebärende. Die Muttermundsweite betrug zwischen 1 und 10 cm. In 39 Fällen kam es zur Spontangeburt. Trotz guter Wehentätigkeit mußte in 2 Fällen wegen schlechter Herztöne und in einem Fall wegen relativen Mißverhältnisses eine Sectio durchgeführt werden. Bei den Patientinnen bestanden keine Kontraindikationen gegen den Einsatz von Propranolol.

##### 1.1.2. Untersuchungsmethoden:

Wenn die Wehen nach 30' trotz Steigerung von Oxytocin intravenös bis zu 10 mIE nicht kräftig und regelmäßig eintraten, wurde 1 Tablette Dociton 40 mg oral mit etwas Wasser verabreicht. Außer Oxytocin, Glukose und Pethidin wurden keine weiteren Medikamente gegeben.

Bei allen Kreißenden wurde mittels externen Wehenkopfes die Wehenstärke und mittels Kopfschwartenelektrode die fetale Herzfrequenz fortlaufend aufgezeichnet. Es wurde der Kardiotokograph FM2 der Firma Sonicaid angewandt. Die Wehenstärke wurde in Montevideo-Einheiten angegeben, da bei der planimetrischen Auswertung der Basaltonus und seine großen Fehlermöglichkeiten zu stark ins Gewicht fallen. Die mittlere Herzfrequenz wurde durch Palpation der A. radialis, der Blutdruck der Mutter nach der Riva-Rocci-Methode gemessen. Die subjektiven Beschwerden der Mutter wurden nach den Angaben der Patientin aufgezeichnet. Bei allen Kindern wurden post partum der pH-Wert und der Apgar-Score bestimmt.

## 1.2. Propranolol als Antidot von Beta-Sympathikomimetika

### 1.2.1. Patientengut:

Bei einer Erstgebärenden und drei Mehrgebärenden kam es unter der Tokolyse mit dem langwirkenden Tokolytikum Clenbuterol in der Dosierung von 40 mcg täglich in der

32., 34. und zweimal in der 37. Schwangerschaftswoche zum vorzeitigen Blasensprung. In 3 Fällen kam es zur Spontangeburt, einmal führten wir eine Vakuumextraktion durch. In 18 Fällen wurde wegen schlechter Herztöne mit Decelerationen eine Notfalltokolyse mit 20 mcg Fenoterol durchgeführt. In all diesen Fällen kam es nach der Erholung der Herztöne zu einer ungenügenden Wehentätigkeit.

#### 1.2.2. Untersuchungsmethode:

In den 4 Fällen mit vorzeitigem Blasensprung applizierten wir oral nach zweistündiger Wehenlosigkeit 40 mg Propranolol und in den 18 Fällen nach Tokolysegabe ebenfalls 40 mg Propranolol.

Bei allen Kreißenden wurden die Wehen, fetale Herztöne, fetale Herzfrequenz, Puls, Blutdruck, subjektive Beschwerden und der pH-Wert und Apgar-Score des Kindes post partum registriert.

2. Ergebnisse der Untersuchungen bei sekundärer  
Wehentätigkeit

2.1. Die Wirkung von Propranolol

2.1.1. Eintritt der Wirkung

In 41 Fällen trat zwischen 10 und maximal

25 min eine Zunahme der Wehentätigkeit ein.

Im Mittel waren es 14 min. In 4 Fällen wurde  
keine ausreichende Wirkung erzielt.

In Abb. 1 bestand bei einer I. Para ein Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode bei einer Muttermundsweite von 6 cm infolge sekundärer Wehenschwäche, die sich trotz Gabe von 2  $\mu$ E Oxytocin nicht verbesserte. Die orale Gabe von 40 mg Propranolol führte nach 10 min zu einer regelmäßigen und kräftigen Wehentätigkeit mit anschließender Spontangeburt. Blutdruck und Puls der Mutter zeigten vor und nach Behandlung keine Unterschiede. Die fetale Herzfrequenz war ebenfalls unverändert. Post partum zeigten der Fetus keine cardialen Besonderheiten.

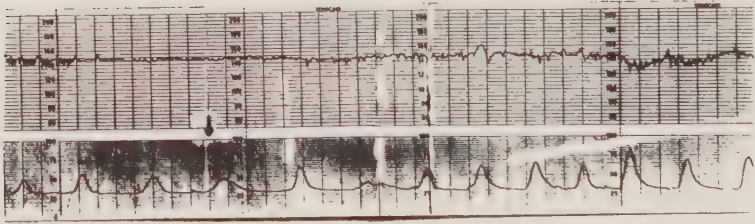


Abb. 1: I. Gravida, I. Para, 40. Schwangerschaftswoche. Muttermund 6 cm. Externe Tokographie, Elektrokardiogramm. Papiervorschubgeschwindigkeit 1 cm/min.



Applikation von 40 mg Propranolol

### 2.1.2. Intensität der Wirkung

Angegeben sind die durchschnittlichen Veränderungen der Wehenfrequenz, Wehenamplitude und Wehenintensität, ausgedrückt in Montevideo-Einheiten (Wehenfrequenz/10 min x Amplitude (in mmHg)). 40 mg p.o. vor Propranolol 7,1, nach Propranolol 61,8, Differenz + 59,7.

### 2.1.3. Dauer der Wirkung

In 31 Fällen konnte über die Gesamtzeit der Geburt eine ausreichende Wehentätigkeit erzielt werden. In 6 Fällen wurden nach 2 Stunden, in 4 Fällen nach 3,5 Stunden erneut 40 mg Propranolol appliziert.

### 2.2. Befunde bei Feten und Neugeborenen

In allen Fällen war unter Propranolol ein geringfügiger Abfall der kindlichen Herzfrequenz um maximal 6 Schläge/min im Durchschnitt festzustellen. Im Nabelvenenblut des Neugeborenen wurde im Durchschnitt ein pH von 7,32 gemessen. Der Apgar-Index 1 min. post partum betrug im Mittel 8,4, nach 5 min. 9,7.

### 2.3. Befunde der Mutter

Die Puls- und Blutdruckveränderungen waren unwesentlich und lagen innerhalb der zufallsbedingten Abweichung. Der systolische Blutdruck fiel im Mittel um 5 mmHg, der diastolische um 4 mmHg. Die Pulsfrequenz fiel im Mittel um 6 Schläge/min. Als objektive Beschwerden wurden nur zweimal Erbrechen beobachtet.

## 3. Ergebnisse der Untersuchungen als Antidot bei Beta-Sympathikomimetika

### 3.1. Wirkung von Propranolol

#### 3.1.1. Eintritt der Wirkung

In den 4 Fällen von vorzeitigem Blasen-sprung trat im Mittel bereits nach 12 min. eine Zunahme der Wehentätigkeit ein. In 2 Fällen mußte nach 1,5 Stunden, in einem Fall nach 3,2 Stunden erneut Propranolol appliziert werden.

In den 16 Fällen nach 30 min. i.v.-Tokolyse trat im Durchschnitt in 15 min. eine ausreichende Wehentätigkeit, zweimal sogar nach 9 min., ein.

In Abb. 2 war eine oxytocin- und prostaglandin-refraktäre Wehenschwäche nach Tokolyse mit Clenbuterol und vorzeitigem Blasensprung in der 36. Schwangerschaftswoche bei einer I. Para nachzuweisen.

Die Applikation von 40 mg Propranolol brachte nach 7 Minuten eine kräftige und frequente Wehentätigkeit.

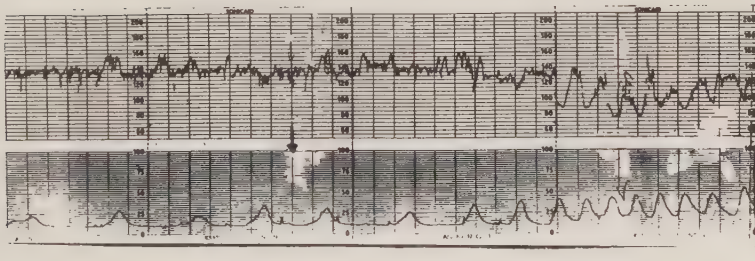


Abb. 2: I. Gravida, I. Para, 36. Schwangerschaftswoche. Muttermund 4 cm. Externe Tokographie. Elektrokardiogramm. Papiervorschubgeschwindigkeit 1 cm/min.



Applikation von 40 mg Propranolol

### 3.2. Mütterliche Wirkungen

Das Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten zeigten unter der Behandlung von Propranolol keine nennenswerten Veränderungen.

### 3.3. Befunde bei Feten und Neugeborenen

Die fetale Herzfrequenz zeigte keine Abweichung von der Norm und fiel im Durchschnitt um 5 Schläge/min. Die Nabelvenenblutanalyse und der Apgar-Index nach 1 und 5 min. lagen wie bei der sekundären Wehenschwäche im Normbereich.

## IV. Diskussion

In der Einleitung wurde das von AHLQUIST (1948) (1) erarbeitete Konzept der Alpha- und Beta-Rezeptoren beschrieben. 1967 wurde dieses Konzept von LANDS et al (41) aufgrund pharmakodynamischer Untersuchungen weiter differenziert und die Beta-Rezeptoren in Beta 1- und Beta 2-Rezeptoren unterteilt. Besonders wurde die Pharmakologie des am meisten verbreiteten Beta-Blockers Propranolol beschrieben. BLACK et al (1965) (8) und FITZGERALD (1980) (20)

überprüften die chronische Toxizität an Mäusen, Ratten und Hunden und konnten dabei keinerlei histologische Veränderungen nachweisen. Auch die Überprüfung der teratogenen Schädigungen verlief negativ. JOHNSON und REGARDH (1976) (34) konnten in ihren Untersuchungen zeigen, daß Propranolol zu mehr als 90 % im Magen-Darm-Kanal resorbiert wird. Die Halbwertszeit beträgt nach KREDIET et al (1980) (38) 3,15 h, nach WOOD et al (1978) (71) 4,33 h. Die pharmakodynamische Wirkung auf die Lipolyse, Glykogenolyse, Kalium, Plättchenaggregation wurde eingehend beschrieben. Bei der klinischen Wirkung wurde der Einfluß auf die Hypertonie und die kardialen Anwendungsgebiete besprochen. Nach BERTEL et al (1979) (6), DISTLER (1980) (17) und RETTIG (1980) (50) soll die blutdrucksenkende Wirkung auf die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und damit des Blutdrucks zurückzuführen sein.

Das heutige Hauptanwendungsgebiet von Propranolol ist die coronare Herzerkrankung. Besonders wurde die Nebenwirkungen von Propranolol beschrieben. So hat SHAND (1975) (56) festgestellt, daß Beta-Blocker nur dann eine Herzinsuffizienz verursachen, wenn das Myocard bereits vorgeschädigt ist. Deshalb haben wir Propranolol nur bei herzgesunden Schwangeren appliziert. Bei Patienten mit Asthma

bronchiale ist Propranolol kontraindiziert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Propranolol und Kalziumantagonisten ist Vorsicht angezeigt, da es zur Hypotension, Bradykardie und anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Bei Diabetikern ist wegen möglicher Hypoglykämien Vorsicht geboten. In der Schwangerschaft werden Beta-Blocker seit einigen Jahren zur Hypertoniebehandlung (ANDERSSON et al, (1973) (2), SANDSTRÖM (1978) (55) und zur Verringerung der Nebenwirkungen von Betamimetika eingesetzt (STEYER und HEIDENREICH (1981) (58), GROBECKER et al (1976) (27). KRUMBACHNER und ZAHN (39) führten bereits 1982 das langwirksame Tokolytikum Clenbuterol zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit ein. Dabei kam es in 4 Fällen unter der Geburt zu einer absoluten therapieresistenten Wehenlosigkeit. Diese konnte durch die Gabe von 40 mg Propranolol erfolgreich durchbrochen werden. Dies veranlaßte uns, Propranolol als Antidot für Betamimetika und zur Behandlung der sekundären Wehenschwäche einzusetzen. BARDEN et al (1968) (4) fanden, daß Propranolol Adrenalin kompetitiv vom Beta-rezeptor des Uterus verdrängt und blockiert, was eine Stimulation der Uterusaktivität und Verstärkung der Wehentätigkeit zur Folge hat.

GARCIA (1955) (25), RITZEL, STAUB und HUNZINGER (1957) (51) fanden, daß bei verlängerter und schmerzvoller Wehentätigkeit der prozentuale Anteil von Adrenalin signifikant um 5 % höher ist als bei der normalen Wehentätigkeit und daß bei Normalgeburten der Adrenalinplasmaspiegel im Blut deutlich erniedrigt ist. Bei primärer Wehenschwäche wurde dagegen eine Persistenz des Adrenalinspiegels gefunden und diese ursächlich in Zusammenhang mit der mangelhaften Wehentätigkeit gebracht.

Unsere Untersuchungen zeigten, daß der Einsatz von Propranolol bei der sekundären Wehenschwäche in 41 von 45 Fällen nach 10 bis maximal 25 Min. eine Zunahme der Wehentätigkeit erbrachte. Im Mittel waren es 14 Min.

In 6 Fällen wurde nach 2 Stunden und in 4 Fällen nach 3,5 Stunden eine erneute Gabe von 40 mg Propranolol notwendig.

Sowohl bei den Feten als auch bei den Neugeborenen wurde lediglich ein Abfall der kindlichen Herztöne um maximal 6 Schläge/min registriert. pH- und Apgar-Werte waren im Bereich der Norm.

Aufgrund dieser positiven Erfahrungen applizierten wir Propranolol auch als Antidot bei vorheriger Gabe der Betasympatikomimetika (Clenbuterol und

Fenoterol} Viermal wandten wir Propranolol nach der Applikation des langwirksamen Tokolytikums Clenbuterol an und in 18 Fällen nach der Notfalltokolyse mit 20 µg Partusisten.

In den 4 Fällen von vorzeitigem Blasensprung und vorangegangener Tokolyse mit Clenbuterol trat bereits nach 12 min. eine Zunahme der Wehentätigkeit ein.

In 16 von 18 Fällen nach Notfalltokolyse mit Partusisten setzte schon nach 9 min. eine deutliche Zunahme der Wehentätigkeit ein.

Auch hier waren keine Nebenwirkungen beim Feten und Neugeborenen zu registrieren. Sowohl die fetale Herzfrequenz als auch die ph- und Apgar-Werte lagen im Bereich der Norm.

Wir haben Propranolol nur eingesetzt, wenn anamnestisch keine Herz-Kreislaufferkrankungen angegeben wurden.

Ob Propranolol in jedem Fall in Zukunft unter der Geburt angewendet werden kann, müssen weitere Untersuchung zeigen.

Möglicherweise ist auch mit einer Dosierung von weniger als 40 mg Propranolol eine Wirkung auf die Wehentätigkeit zu erzielen. Die Gabe von oralen Medikamenten unter der Geburt ist anästhesiologischerseits unbedenklich, da unter der Geburt der Magen atonisch ist und größere Mengen Magensaft nachweisbar sind. Im Falle einer Sectio muß eine Überfallnarkose durchgeführt werden.

## V. Zusammenfassung

Der Beta-Blocker Propranolol, im Handel als Dociton<sup>(R)</sup>, wurde erstmals 1986 in der Frauenklinik am Elisabeth-Krankenhaus Straubing klinisch in der Geburtshilfe als Wehenmittel bei sekundärer Wehenschwäche und als Antidot von Beta-Sympathikomimetika eingesetzt.

Nach den pharmakologischen und pharmakokinetischen Untersuchungen war durch die orale Gabe von Propranolol eine Steigerung der Wehen zu erwarten.

18 Erstgebärende und 27 Mehrgebärende mit bereits erfolgten Blasensprung erhielten unter der Geburt nach erfolgloser Oxytocin-Applikation 40 mg Propranolol oral. Im Mittel trat bereits nach 14 min. eine kräftige regelmäßige Wehentätigkeit ein. In 4 Fällen war die Wirkung unzureichend.

Als Antidot von Beta-Sympathikomimetika wurde in 20 Fällen Propranolol angewendet. Auch hier trat im Mittel nach 13,5 min. eine starke Wehentätigkeit ein. Es wurden die Auswirkungen dieser Therapie auf die Mutter (Wehentätigkeit,

Puls, Blutdruck, subjektive Beschwerden) sowie den Feten (Herzfrequenz, Apgar-Index und pH) untersucht. Propranolol zeichnete sich durch eine intensive und langanhaltende Wehenverstärkung aus. Die kardialen Nebenwirkungen und die subjektiven Beschwerden der Mutter waren gering.

Auch in dieser Gruppe zeigte Propranolol eine ausgeprägte Wehenverstärkung ohne nennenswerten Nebenwirkungen.

Propranolol erwies sich bei herzgesunden Frauen für die Behandlung der sekundären Wehenschwäche und auch als Antidot von Beta-Sympathikomimetika als hervorragend geeignet.

## L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

- 1 AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors.  
Amer. J. Physiol. 153 (1948) 586-600
- 2 ANDERSSON, K-E., INGEMARSSON, I., PERSSON CGA:  
Relaxing effects of beta-receptor  
stimulators in isolated, gravid human  
myometrium.  
Life Sci 13, 335 (1973)
- 3 ANDERSSON, K-E., INGEMARSSON, I., PERSSON CGA:  
Effects of terbutaline on human uterine  
motility at term.  
Acta Obstet. Gynecol., Scand 54, 165 (1975)
- 4 BARDEN, T.P., R.W. STANDER: Myometrial and cardiovascular  
effects of an adrenergic blocking drug in human  
pregnancy.  
Amer J. Obstetr. Gynec. 101 (1968) 91
- 5 BAUMGARTEN, K., CRETIVS, K.: Die Geburt und ihre Über-  
wachung in Klinik der Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe.  
Urban und Schwarzenberg 2 (1984) 500/189

- 6 BERTEL, O., KIEWSKI, W., BÜHLER, F.K.: Die Wahl eines Betablockers für die antihypertensive Therapie in der Praxis.  
Nieren- und Hochdruckkr. 8 (1979) 156
- 7 BERTRAM, J.: Rezeptor-Wirkstoff-Bindungsstudien und ihre Bedeutung für die moderne Arzneimittelentwicklung.  
Dtsch. Apoth. Ztg. 119 (1979) 1605
- 8 BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., SHANKS, R.G.: Comparison of some properties of Pronethalol and Propranolol.  
Brit. J. Pharmacol. 25 (1965) 577
- 9 Bodem, G.: Differentialtherapie mit adrenergen Beta-Blockern  
Fortschr. Med (1979) 1301
- 10 BODEM, G., GRUBE, E., Fuchs, M., GUGLER, R.: Untersuchungen zum Verhalten von Propranolol im menschlichen Organismus.  
In: Beta-Blockade 1977,  
hrsg. von Mäurer, W., Schömig, A., Dietz, R., Lichtlen P.R..  
Stuttgart: Thieme 1977, S. 59

- 11 BREITHAUPT, H., WALTER, P.: Behandlung der Angina pectoris (II).  
Med. Welt 30 (1979) 115-119
- 12 CALDEYRO-BARCIA, R., J.M. MAGANA, J.B. CASTILLO, J.J. POSEIRO, C. MENDEZ-BAUER, S.V. POSE, L. ESCARCENA, C. CASACUBERTA, J.R. BUSTOS, G. GUISSI: A new approach to the treatment of acute intra partum fetal distress  
In: Perinatal factors affecting human development, Pan American Health Organisation, Scientific Publication, Nr. 185, Washington D. C. 1969
- 13 CHIDSEY, C.A., MORSELLI, P., BIANCHETTI, G., MORGANTI, A., LEONETTI, G., ZANCHETTI, A.: Studies of the absorption and removal of propranolol in hypertensive patients during therapy.  
Circulation 52 (1975) 313
- 14 CHOWANETZ, W., MÜLLER, K., GROSS, W.: Der Einfluß von Propranolol und Metoprolol auf betaadrenerge Stoffwechselreaktionen  
Med. Klin. 74 (1979) 1286
- 15 DEACON, S.P., KARUNANAYAKE, A., BARNETT, D.: Acebutolol, atenolol and propranolol and metabolic responses to acute hypoglycaemia diabetica  
Brit. med. J. 2 (1977) 1255.

- 16 DIAMOND, S., MEDINA, I.L.: Double blind study of  
propranolol for migraine prophylaxis.  
Headache 16 (1976) 24
- 17 DISTERL, A.: Beta-Rezeptorenblocker in der Hypertonie-  
behandlung.  
Nieren- und Hochdruckkr. 9 (1980) 167
- 18 EISNER, M., TUSTANOWSKI, S.: Effect of Inderal on insulin  
secretion, glycemia and FFA concentration in  
normal subjects and diabetics.  
Pol. med. Sci. Hist. Bull. 15 (1976) 169
- 19 ENGELHARDT, G.: Pharmakologisches Wirkungsprofil von NAB 365  
(Clenbuterol), einem neuen Broncholytikum mit  
einer selektiven Wirkung auf die adrenergen  
 $\beta_2$ -Rezeptoren.  
Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 26 (1976) 1404
- 20 FITZGERALD, I.D.: Atenolol  
Washington: Amer. Pharm. Ass. Acad.  
Pharm. Sci 1980 (= Pharmacological and Biochemical  
Properties of Drug Substances, Vol. 2)
- 21 FRANZ, L.W. LOHMANN, F.W.: Unterschiedlicher Einfluß einer  
chronischen überwiegend  $\beta_1$ -selektiven und  $\beta_1$ - $\beta_2$ -  
Rezeptorenblockade auf den Kohlehydratstoff-  
wechsel.  
Klin. Wschr. 58 (1980) 1155

- 22 FRÖMMING, K.-H., MEHNERT, W.: Arzneimittelwirkung und  
Nahrungsaufnahme.  
Inform. Arzt 9 (2) 1981, 4
- 23 GARCIA, C.R., E.S. GARCIA.: Epinephrine-like substances  
in the blood and their relation to uterine  
interna  
Amer. J. Obstet. Gynec. 69 (1955) 812
- 24 GARRETT, B.N., KAPLAN, N.M.: Plasma renin activity suppression  
Duration after withdrawal from  $\beta$ -adrenergic  
blockade.  
Arch. Intern. Med. 140 (1980) 1316
- 25 GIRNDT, J., SCHELER, F.: Therapie der Niereninsuffizienz bei  
Diabetes mellitus.  
Med. Klinik 74 (1979) 1871
- 26 GOTTSCHALK, L.A., STONE, W.N., GLEESER, G.C.: Peripheral  
versus central mechanisms accounting for anti-  
anxiety effects of Propranolol.  
Psychosom. Med. 36 (1974) 47
- 27 GROBECKER, H., PLANZ, G., WIETHOLD, G., SIMROCK, R.,  
BECKER, H.J., LUTZ, E., PETERSEN, P.: Spezifische und  
unspezifische Wirkungen von Beta-Sympatholytika  
am Menschen.  
Klin. Wochenschr. 54, 783 (1976)

- 28 GUGLER, R.: Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern, Nebenwirkungen und Kontraindikationen  
Internist 19 (1978) 547
- 29 HAFNER, J., MILTON, F.: The influence of propranolol on the exposure in vivo of agoraphobics.  
Psychol.-Med. 7 (1977) 419
- 30 HARDÖRFER-BRUNE, D., KAISER, K.: Propranolol in der Migränetherapie. 44 Fallbeobachtungen - ambulante Therapie mit Dociton.  
Med. Welt 28 (1977) 1931
- 31 HEISER, J.F., DEFRANCISCO, D.: The treatment of pathological panic states with propranolol  
Am. J. Psychiat. 133 (1976) 1389
- 32 JEFFERSON, D., JENNER, P., MARSDEN, C.D.: B-adrenoceptor antagonists in essential tremor.  
J. Neurol 42 (1979) 904
- 33 JOHANSSON, S.R., MC CALL, M., WILHELMSSON, C., VEDIN, J.A.: Duration of action of beta-blockers.  
Clin. Pharmacol. Ther. 27 (1980) 593
- 34 JOHANSSON, G., REGARDH, C.-G.: Clinical Pharmacokinetics of B-adrenoreceptor blocking drugs.  
Clin. Pharmacokinetics 1 (1976) 233

- 35 KATHER, H., WÜRSTLIN, S., SIMON, B.: Die Wirkung  
verschiedener therapeutisch eingesetzter  
Beta-Blocker auf das menschliche Fett-  
gewebs-Adenylat-Cyclase-System.  
Med. Welt 29 (1978) 434
- 36 KLUMPP, F., BRAUN, B., KLAUS, D., LEMKE, R., ZEHNER, I.:  
Die Behandlung der essentiellen Hypertonie  
mit Propranolol  
Dtsch. med. Wschr. 41 (1976) 1482
- 37 KORNHAUSEN, D.M., WOOD, A.J.J., VESTAL, R.E., WILKINSON,  
G.R., BRANCH, R.A., SHAND, D.G.: Biological determinants  
of propranolol disposition in man.  
Clin. Pharmacol. Ther. 23 (1978) 165
- 38 KREDIET, R.T., DUNNING, A.J., OFFERHAUS, L.:  
Relationship of propranolol pharmaco-  
kinetics to antihypertensive effect and  
betaadrenergic blockade in the treatment  
of hypertension  
Europ. J. clin. Pharmacol 18 (1980) 391

- 39 KRUMBACHNER, G., ZÄHN, V.: Klinische Prüfung des neuen  
B-2-Mimetikum Clenbuterol als Tokolytikum  
Inaugural-Dissertation der Ludwigs-Maximilians-  
Universität München.
- 40 LAGER, I., BLOHME, G., SMITH, U.: Effect of cardio-  
selective and non-selective B-blockade on  
the hypoglycaemic response in insulindependent  
diabetics.  
Lancet 1(1979) 458
- 41 LANDS, A.M., ARNOLD, A., MC AULIFF, J.P., LUDUENA, F.P.,  
BROWN, I.G.: Differentiation of receptor systems activated  
by sympathomimetic amines.  
Nature 214 (1967) 597-598
- 42 LINDENFELD, I., MICHAEL, H., CRAWFORD, H., O'ROURKE,  
R.A., LEVIN, S.P., MONTIEL, M.M., HORWITZ, L.D.:  
Adrenergic responsiveness after abrupt  
propranolol withdrawel in normal subjects  
and in patients with angina pectoris.  
Circulation 62 (1980) 704-711
- 43 LOHMANN, F.W.: Die Beeinflussung des Stoffwechsels  
durch Beta-Rezeptorenblocker  
Klin. Wschr. 59 (1981) 49

- 44 LYDTIN, H., LOHMÖLLER, G.: Beta-Rezeptorenblocker.  
Lugano-München: Aesopus 1977
- 45 MEHTA, I., MEHTA, P., PEPINE, C.J.: Plateletaggregation  
in aortic and coronary venous blood in patients  
with and without coronary disease.  
3 Role of tachycardic stress and propranolol  
Circulation 58 (1978) 881
- 46 MERKER, R., SCHWITTEK, H., KLADETZKY, R.C., KUHN, H.:  
Serumlipide unter chronischer Behandlung mit  
 $\beta$ -Rezeptorenblockern bei Patienten mit koro-  
narer Herzerkrankung.  
z. Kardiol. 69 (1980) 715
- 47 NATHAN, I., DVILANSKY, A., SAGE, I., KORCZYN, A.D.:  
Effect of propranolol and pindolol on  
platelet aggregation and serotonin release.  
Life Sci. 20 (1977) 407
- 48 ORTMANN, R.: Charakterisierung des adrenergen  $\beta$ -Rezeptors  
durch radioaktiv markierte  $\beta$ -Antagonisten.  
Dtsch. Apoth. Ztg. 117 (1977) 1244
- 49 PSCHYREMBEL, W.: Praktische Geburtshilfe  
De Gruyter Verlag (1967) 186

- 50 RETTIG, G.: Was ist gesichert in der Therapie der Angina pectoris und der Hypertonie mit Betarezeptorenblockern?  
Internist 21 (1980) 711
- 51 RITZEL, G., STAUB, H., HUNZINGER, W.A.: Adrenalin sub partu. Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin in verschiedenen Geburtsphasen.  
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 409
- 52 RUBEGNI, M., PROVVEDI, D., BELLINI, P.G., BANDINELLI, G., DE MAURO, G.: Propranolol and platelet aggregation.  
Circulation 52 (1975) 964
- 53 RYMASZEWSKI, Z., SOBKOWIAK, I., SZNAJDERMAN, M., KUCZYNSKA, K., MLYNSKI, J., BERENT, H.: The Effect of Beta-adrenoceptor blockade on lipid and carbohydrate metabolism.  
VII Internat. Symp. on Drugs Affecting Lipid Metabolism, Milan 1980, P3 (47)
- 54 SCHENK, D., RÜTTGERS, H., KUBLI, F.: Intrapartale Tokolyse zur Vermeidung der geburtshilflichen Notoperation.  
Gynäkologe 8 (1975) 28

- 55 SANDSTRÖM, B.: Antihypertensive treatment with the  
adrenergic beta-receptor blocker metoprolol  
during pregnancy.  
Gynecol.Obstet.Invest 9, 195 (1978)
- 56 SHAND, D.G.: Propranolol  
New. Engl. J. Med. 293 (1975) 280
- 57 SIESS, W., SCHERER, B., WEBER, P.C.: Propranolol inhibits  
release and action of thromboxane in platelets.  
6th Sci Meeting Intern. Soc Hypertension Gote-  
borg June 11-13, 1979 (Abstract)
- 58 STEYER, M., HEIDENREICH, J.: Kombinierte Anwendung von  
Fenoterol und Beta-Blocker in Betablockade und  
Tokolyse  
Verlag G. Witzstrock (1981) 104
- 59 STREJA, D., MYMIN, D.: Effect of propranolol on HDL cholesterol  
concentrations.  
Brit. med. J. 2 (1978) 1495
- 60 SUZMANN, M.M.: Propranolol in the treatment on anxiety.  
Postgrad. med. J. 52 Suppl. 4 (1976) 168
- 61 TANNA, V.T., PENNINGROTH, R.P., WOOLSON, R.F.: Propranolol  
in the treatment on anxiety neurosis.  
Comprehens. Psychiat. 18 (1977) 319

- 62 THADANI, U., PARKER, I.O.: Propranolol in the treatment of angina pectoris. Comparison of duration of action in acute und sustained oral therapy. Circulation 59 (1979) 571
- 63 TOKOLA, K., HOKKANEN, E.: Propranolol for acute migraine. Brit. med. J. 2 (1978) 1089
- 64 TRAUB, Y.M., RABINOV, M., ROSENFELD, I. B., TREUHERZ, S.: Elevation of serum potassium during beta-blockade absence of relationship to the renin-aldosterone system. Clin. Pharmacol. Ther. 28 (1980) 765
- 65 VERVLOET, E., PLUYM, B.F.M., CILISSEN, I., KÖHLEN, K., MERKUS, F.W.H.M.: Propranolol serum levels during twentyfour hours. Clin. Pharmacol. Ther. 22 (1977) 853
- 66 VUCOVICH, R.A., FOLEY, I.E., BROWN, I., WILLARD, D.A., BUCKLEY, M., O'KELLY, D., FITZGERALD, D., TORMEY, W., DARRAGH, A.: Effect of  $\beta$ -blockers on exercise double product (systolic blood pressure x heart rate Brit. J. clin. Pharmacol. 7 (1979) 167 s

- 67 WALLE, T., FAGAN, T.C., CONRADI, E.C., WALLE, U.K.,  
GAFFNEY, T.E.: Presystemic and systemic glucuronidation  
of propranolol.  
Clin Pharmacol. Ther. 26 (1979) 167
- 68 WEKSLER, B.B., PINK, J.: Propranolol as a modifier of  
platelet function by membrane action.  
Clin. Res. 23 (1975)
- 69 WILCOX, R.G.: Randomised study of six beta-blockers and  
a thiazide diuretic in essential hypertension.  
Brit. med. J. 2 (1978) 383
- 70 WONG, L., NATION, R.L., CHIOU, W.L., MEHTA, P.K.:  
Plasma concentrations of propranolol and 4-  
hydroxypropranolol during chronic oral  
propranolol therapy.  
Brit. J. clin. Pharmacol. 8 (1979) 163
- 71 WOOD, A.J.J., CARR, K., VESTAL, R.E., BELCHER, S.,  
WILKINSON, G.R., SHAND, D.G.: Direct measurement of  
propranolol bioavailability during accumulation  
to steadystate.  
Brit. J. clin. Pharmacol. 6 (1978) 345
- 72 WRIGHT, A.D., BARBER, S.G., RENDALL, M.J., POOLE, P.H.:  
Beta-adrenoceptor-blocking drugs and blood sugar  
control in diabetes mellitus.  
Brit. med. J. 1 (1979) 159

73 ZAHN, V., BITTNER, S., ZACH, H.P.: Notfalltokolyse.  
Geburtsh. u. Frauenheilk. 37 (1977) 207

74 ZIMMER, A.: Einmalapplikation, Mehrfachapplikation und  
Metabolitenmuster von Clenbuterol beim  
Menschen.  
Arzneimittel-Forsch. 26 (1976) 1146

Lebenslauf  
=====

W e b e r, Johann Walter

geb. 19. 9. 1937 in Untergriesbach

Wohnort: 8440 Straubing, Dr.Otto-Höchtel-Strasse 24

Familienstand: verheiratet, 1 Kind

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Glaubensbekenntnis: römisch-katholisch

Eltern: Dr.Josef Weber, prakt.Arzt, Anna Weber geb. Huber

1943 - 1949 Besuch der Volksschule in Untergriesbach und Straubing.

1949 - 1958 Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Straubing.

1958           Abitur am Humanistischen Gymnasium in Straubing.

1958 - 1959 Wehrdienst bei der Bundeswehr in Regensburg.

1959 - 1965 Studium der Human-Medizin an der Ludwig-Maximilians  
Universität in München.

1967 - 1969 Medizinisch wissenschaftlicher Mitarbeiter der  
Firma Merck-Sharp und Dohme in München.

1969           Staatsexamen der Medizin an der Ludwig-Maximilians  
Universität in München.

1969 - 1973 Medizinalassistentenzeit und Assistentenzeit am  
Schwesternkrankenhaus St.Maria in Mallersdorf, am  
Kreiskrankenhaus Mallersdorf, am Kreiskrankenhaus  
Wörth an der Donau und am Elisabeth-Krankenhaus in  
Straubing.

Seit 1973 Niedergelassen als praktischer Arzt in Straubing.

*Walter Weber*













